



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF)

Glukosamin

- är det effektivt till hundar med osteoartrit?

Tilde Bromée

*Uppsala
2016*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2016:14

Glukosamin - är det effektivt till hundar med osteoartrit?

Glucosamine – is it effective for dogs with osteoarthritis?

Tilde Bromée

Handledare: Pia Larsson, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF)

Biträdande handledare: Carina Ingvast-Larsson, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF)

Examinator: Eva Tydén, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF)

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2016

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2016:14

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Osteoartrit, glukosamin, hund, behandling, foder, kosttillskott, biotillgänglighet.

Key words: Osteoarthritis, glucosamine, dog, canine, treatment, dogfood, nutraceutical, bioavailability.

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF)

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	4
Osteoartrit	4
Glukosamin	5
Glukosamin i foder och kosttillskott.....	6
Biotillgänglighet	6
Hund.....	6
Häst	7
Råtta	7
Effekter av behandling med glukosamin	7
Hund.....	7
Råtta	8
Diskussion.....	9
Referenslista.....	12

SAMMANFATTNING

Osteoartrit (OA) är en av de vanligaste kroniska muskuloskeletala sjukdomarna och orsakerna till hälta hos hund. Inget botemedel finns utan behandlingen syftar till att minska symtomen och förhindra ytterligare leddestruktion. Icke-steroida anti-inflammatoriska medel (NSAID) är ett vanligt behandlingsalternativ vid OA. Det kan dock medföra biverkningar vid framförallt långtidsanvändning och säkrare alternativ är därför eftertraktade. Glukosamin är ett välanvänt men omdiskuterat preparat som säljs som kosttillskott och som tillsats i foder och marknadsförs av tillverkarna som effektivt vid behandling av OA.

Syftet med denna litteraturstudie är att ta reda på om glukosamin i form av kosttillskott och fodertillsats är verksamt för att behandla OA hos hund.

OA är ett syndrom som involverar hela leden och uppstår när jämvikten rubbas mellan syntes och degeneration av det extracellulära matrixet. Syndromet utmärks av kronisk inflammation och påverkar funktionen av leden vilket leder till symptom som nedsatt rörlighet, smärta, hälta och svullnad av leden. Glukosamin är en del av de byggstenar som ingår i proteoglykaner som i sin tur bygger upp det extracellulära matrixet i all bindväv. Vid oral administrering har biotillgängligheten uppmätts till 12 % hos hund. Hundar med OA förbättrades vad gäller smärta, vikt bärande och allmän kondition efter 70 dagars behandling med ett kombinationspreparat (glukosamin och chondrotinsulfat), dock visades ingen signifikant förändring vad gäller hälta och rörlighet i lederna. En trend mot ökad absorption av oralt tillfört glukosamin har visats vid fasta innan administrering men ingen evidens finns ännu för hypotesen. Det är dock angeläget att undersöka om fodergiva påverkar glukosaminets C_{\max} då ett högt C_{\max} bör vara önskvärt för att nå hög koncentration i ledvätskan. Låg oral biotillgänglighet har även påvisats hos råttor (6 %). Inget glukosamin återfanns i faeces utom hos råttor som behandlats med antibiotika vilket indikerar att stor del av glukosaminet försvinner i tarmen på grund av att mikroorganismer förbrukar glukosamin.

Flertalet experimentella studier på råttor där artrit inducerats visar på goda behandlingseffekter samt skyddande effekter med glukosamin. Dessa resultat går inte att extrapolera på hundar med OA men kan vara ett stöd för att ytterligare studera glukosamins potentiella skyddande effekt hos hund med predisponerande faktorer för OA.

I dagsläget finns ingen evidens för att glukosamin, som tillsats i foder, eller som kosttillskott, skulle vara effektivt i behandlingen av OA hos hundar.

SUMMARY

Osteoarthritis (OA) is one of the most common chronic musculoskeletal diseases and reasons for lameness in dogs. No cure is available, treatment instead aims to minimize the symptoms and to prevent further destruction of the joint. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most common treatments. Side effects are unfortunately not uncommon, especially when used long-term, and a safer alternative, yet effective, is therefore sought for. Glucosamine is a frequently used, however much debated, treatment which is available as a nutraceutical and as an additive in dog food.

This essay aims to answer the question if glucosamine, when administered as a nutraceutical or as an additive in food, is an effective treatment of OA in dogs.

OA is described as a syndrome that involves the entire joint and evolves from an imbalance of synthesis and degeneration of the extra cellular matrix. The syndrome is characterized by chronic inflammation which leads to symptoms as decreased mobility, pain, lameness and joint swelling. Glucosamine is included in the proteoglycan complex which is a big part of the extra cellular matrix in all connective tissue. When administered orally, a bioavailability of 12 % has been measured in dogs. Improvement in pain, weight bearing and over all condition has been shown in dogs with OA after 70 days of treatment with a combination of glucosamine and chondroitin sulfate. Although no significant change in lameness and mobility of the joints could be shown. A trend towards increased absorption of orally administrated glucosamine has been shown together with withdrawal of food before the administration but no evidence for the hypothesis exists. It is however of great interest to evaluate if feeding dogs at the same time as they are given glucosamine could be affecting the C_{\max} of the glucosamine because a high C_{\max} should be desirable to reach high concentration in the synovial fluid. A low bioavailability has also been found in rats (6 %). No glucosamine could be found in the faeces, except in rats that had been administrated antibiotics prior to the glucosamine administration. This indicates that a majority of the glucosamine disappear in the intestine because microorganisms consume glucosamine.

Several experimental studies in rats with experimentally induced arthritis and oral administration of glucosamine show positive treatment effects and also signs of a preventing effect. These results can not be extrapolated to dogs with OA but could be of support to further study the potential protective effect of glucosamine in dogs with predisposing factors of OA.

As of today no evidence could be found demonstrating that glucosamine as an additive in dog food or as a nutraceutical is effective in the treatment of OA in dogs.

INLEDNING

Osteoartrit (OA) är en av de vanligaste kroniska muskuloskeletala sjukdomar och orsakerna till hälta hos hund (Henrotin *et al.*, 2005). Det finns inget känt botemedel mot OA utan sjukdomen behandlas ofta med olika kombinationer av exempelvis icke-steroida anti-inflammatoriska medel (NSAID), fysioterapi, alternativ behandling som akupunktur och kosttillskott (Sanderson *et al.*, 2009). Behandlingarna riktas inte endast till att minska symtomen utan också till att bevara de normala ledstrukturerna samt bibehålla livskvaliteten hos individerna (Henrotin & Lambert, 2013). NSAID är ett vanligt behandlingsalternativ till hundar med OA och verkar analgetiskt och antiinflammatoriskt. Långtidsanvändning kan dock kopplas ihop med svåra biverkningar, till exempel gastrointestinala problem som magsår (Wolfe *et al.*, 1999). Det har motiverat forskare att söka efter säkrare alternativ, där glukosamin är ett av de mest använda men också det mest omdiskuterade.

Glukosamin marknadsförs som effektivt mot ledproblem/OA hos hundar och säljs som kosttillskott samt finns tillsatt i foder (Hill's Pet Nutrition, 2016; Aptus pet). I en översiktsartikel beskrivs att exogent administrerad glukosamin medför effekter på brosk och kondrocyter som påverkats av OA, men trots det faktum att glukosamin har använts som behandling till människa mot OA sedan tidigt 1960-tal diskuteras fortfarande effektiviteten (Block *et al.*, 2010). I en nyligen publicerad översiktsartikel beskrivs dock att effekter som kan ses efter glukosaminbehandling till människa är både symtomatiska samt sjukdomsmodifierande och baseras på rapportering som visar nedreglering av flera inflammatoriska och degenerativa mediatorer som tillsammans medför en minskning av degraderingen av brosket och en minskning av sjukdomens framfart (Bruyère *et al.*, 2016).

Syftet med denna litteraturstudie är att söka svar på frågan om glukosamin givet som kosttillskott eller som en tillsats i hundfoder är verksamt för att behandla OA hos hund. För att besvara den frågan har jag ställt mig dessa underfrågor: Vid vilken dos kan man se positiva behandlingseffekter? Vilken biotillgänglighet har glukosamin och vilken är den i dagsläget rekommenderade dagliga dosen?

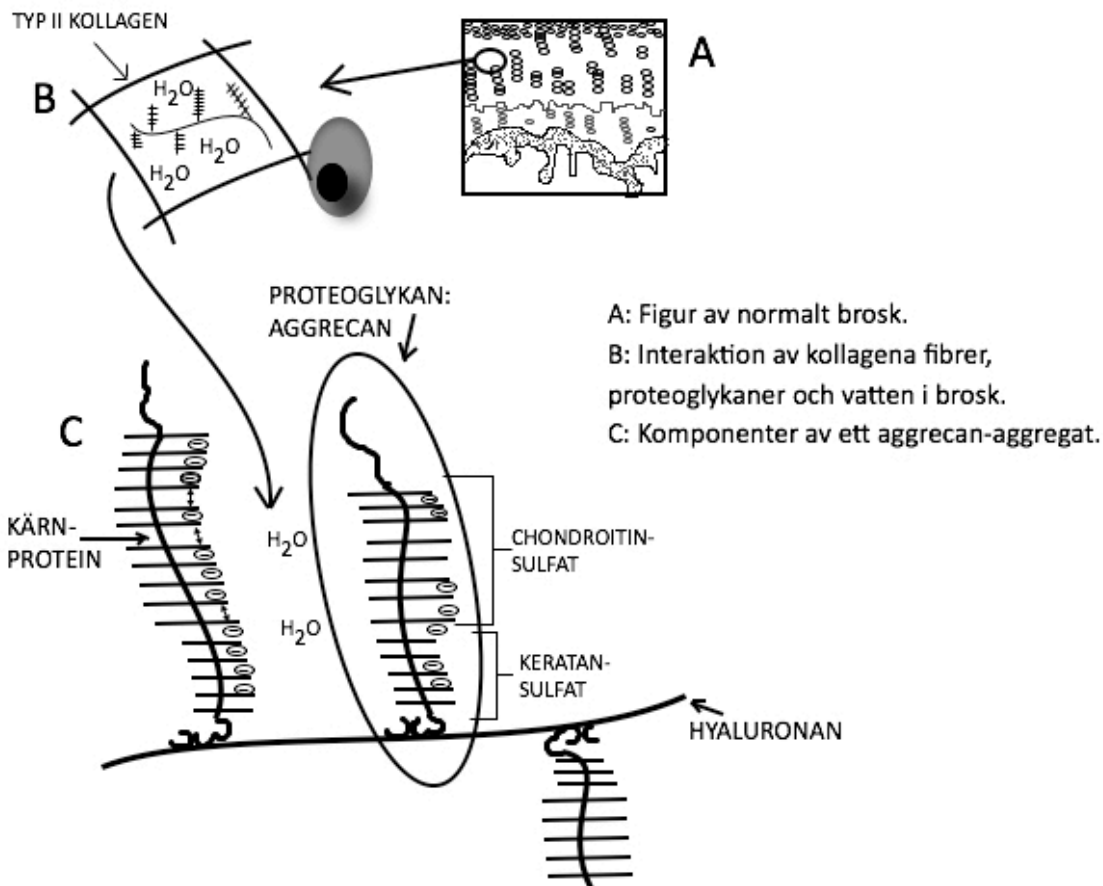
MATERIAL OCH METODER

För att söka litteratur till studien har databaserna Web of Science, Google Scholar och Pubmed använts. Sökningen började med sökorden: glucosamine AND osteoarthritis* OR arthritis* AND dog* OR canine. Sedan kombinerades orden ovan med orden: efficacy, bioavailability, absorption och distribution. Sökningarna har också kombinerats med ord som rat* OR rattus, horse* OR equine istället för dog* OR canine. Fokus låg på artiklar publicerade 2005 och framåt men äldre publiceringar har också använts i studien. Vidare har också referenser från vetenskapliga artiklars referenslistor använts.

LITTERATURÖVERSIKT

Osteoartrit

OA har fram tills nyligen beskrivits som en sjukdom som endast är lokaliserad till ledbrösket men har, i en översiktsartikel av Man & Mologhianu (2014), skildrats som ett syndrom som involverar hela leden. Det normala ledbrösket består av extracellulärt matrix (ECM) och kondrocyter (fig. 1A). ECM byggs i sin tur upp av kollagena fibrer och proteoglykaner som mättas med vatten (fig. 1B). Aggrecan är den huvudsakliga proteoglykanen i ledbrösk och är stora molekyler vars byggstenar till stor andel består av glukosaminoglykaner (GAG) (fig. 1C). Vanliga GAG i brosk är chondroitinsulfat, keratansulfat och dermatansulfat. Exempelvis keratansulfat byggs i sin tur upp av repeterande kedjor av N-acetylglukosamin och galaktos (fig. 1C). Det är den strukturen, med bland annat proteoglykaner som är negativt laddade och mättade med vatten, som ger leden sin stöttålighet och möjliggör en friktionslös rörelse samt överföring av belastning till det subkondrala benet (Johnston, 1997). Kondrocyter syntetiserar kollagen och proteoglykaner samt de proteolytiska enzymer som bryter ned dem. Omsättningen av kollagena fibrer är relativt långsam jämfört med omsättningen av proteoglykaner som är snabb (Man & Mologhianu, 2014).



Figur 1. Komponenter som ingår i normalt brosk. Modifierad men ritad enligt figur 2 och text ur Johnston, 1997.

OA är ett syndrom som uppstår när jämvikten mellan syntes och degeneration av komponenterna i det extracellulära matrixet rubbas. Syndromet karakteriseras av kronisk låggradig inflammation som leder till progressiva och degenerativa förändringar som påverkar funktionen av leden. Än så länge är det inte helt klarlagt vad som initierar denna obalans mellan uppbyggnad och nedbrytning av brosket (Loeser *et al.*, 2012). Enligt en översiktsartikel av Rychel (2010) är OA vanligt bland hundar och associeras med åldrande, övervikt och stor kroppsstorlek. Rychel menar att listan på predisponerande faktorer för OA kan göras oändlig men att ledinstabilitet, ledinkongurens och ojämn viktfordelning i leden är exempel på faktorer som leder till onormal belastning på det intraartikulära ledbrosket och som därmed kan utlösa kronisk inflammation. OA kan också uppstå sekundärt till traumatisk ledskada samt till utvecklingsabnormaliteter och båda dessa resulterar i en accelererad omsättning av ledbrosket (McLaughlin & Roush 2002). Obalansen mellan syntes och degeneration av ECM resulterar i ett ökat vatteninnehåll och minskat innehåll av proteoglykaner i matrixet. Nätverket av kollagena fibrer försvagas på grund av minskad syntes och ökad nedbrytning av befintligt kollagen. En ökning i apoptos av kondrocyter i brosket ses också (Man & Mologhianu, 2014). De tidigaste makroskopiska förändringarna ses på ytan av leden och i de områden där den mekaniska påfrestningen och därmed belastningen är som störst (Loeser *et al.*, 2012).

I tidiga stadier av OA kompenserar ett djupare lager av brosket med ökad proliferation av kondrocyter samt ökad syntes av matrix-molekyler. Samtidigt fortsätter även de degenerativa förändringarna i brosket. Det ger ett förändrat ECM samt ett minskat antal kondrocyter. Dessa förändringar leder i sin tur till fibrillering och sprickbildningar av de ytliga lagren i brosket, en generell uppmjukning av brosket samt till en minskad brosktjocklek (Man & Mologhianu, 2014). OA orsakar symtom som nedsatt rörlighet i leden, smärta, hälta och svullnad och kan ses ensamma eller som kombinationer. Kliniska symtom ses dock oftast först när förändringarna blivit så stora att det är stor risk att de är irreversibla (Johnston, 1997).

I översiktsartikeln av Loeser *et al* (2012) menar författarna att den moderna definitionen av OA måste innehålla symtom likväl som de strukturella förändringarna som ses i leden. De menar att inflammation i synovialmembranet i ledkapseln och skada på ligament också ska inkluderas tillsammans med de förändringarna som ses i ledbrosket och det närliggande benet. Enligt dem är OA en aktiv respons på skada som drivs av mekaniska faktorer snarare än en degenerativ process.

Glukosamin

Glukosamin är en aminomonosackarid som är en viktig komponent i de GAG som bygger upp det extracellulära matrixet i all bindväv (Hathcock & Shao, 2007). Strukturellt är glukosamin en typ av modifierad glukos-molekyl, med en NH₃-grupp istället för en OH-grupp på kol nr två (Thakral, 2007). Glukosamin har en speciell affinitet för broskvävnad och förenas där lätt med proteoglykan-molekyler (Matheson och Perry, 2003). Glukosamin som används som kosttillskott är ofta hämtade från skaldjurs-skal men syntetiskt glukosamin finns också tillgängligt (Thakral, 2007).

Glukosamin i foder och kosttillskott

Företaget Hill's Pet Nutrition marknadsför ett foder som de kallar för j/d. Det innehåller bland annat glukosamin och enligt Hill's ska det förbättra hundars rörlighet samt hjälpa till att bevara ledbrosket. Fodret innehåller 625 mg glukosamin per kg och enligt deras utfodringsvägledning skall en hund som väger 10 kg äta 145-205 gram/dag. Det ger ett dagligt glukosaminintag på ca 9-12,5 mg/kg (Hill's Pet Nutrition, 2016).

Aptus Pet tillhandahåller ett kosttillskott till hund i form av en tuggtablett som innehåller bland annat glukosamin. Enligt deras rekommendation skall hundar som väger 15-30 kg administreras två bitar dagligen (1000 mg glukosamin) i fyra till sex veckor för att sedan halvera dosen till en underhållsdos på en tablett per dag. Det ger en ungefärlig initial daglig dos på 30-70 mg/kg och en underhållsdos på 15-35 mg/kg och dag (Aptus pet).

Biotillgänglighet

Hund

I en studie som gjorts på åtta, sex månader gamla hundar har biotillgängligheten för glukosamin uppmätts till ca 12 % efter enstaka administrering vid doserna 1500 mg (ca 150 mg/kg) och 2000 mg (ca 200 mg/kg) per oralt (p.o.). Hundarnas vikt-medelvärde var 9 kg och glukosaminet gavs på morgonen efter att hundarna fastats sedan kvällen innan och fortsatte att fastas i åtta timmar efter administreringen. Absorptionen var relativt snabb; tid till maximal plasmakoncentration var ca 1,5 h efter den orala administreringen. Maximal plasmakoncentration (C_{\max}) för dosen 1500 mg uppmättes till 9 ± 4 µg/ml och för 2000 mg till 12 ± 6 µg/ml. Vid upprepad dosering (1500 mg dag 1-7, 3000 mg dag 8-14) kunde ingen signifikant skillnad i biotillgänglighet visas jämfört med enstaka administrering (Adebowale *et al.*, 2002).

I en liknande studie där glukosamins absorptionshastighet har jämförts mellan oral administrering av tre olika beredningsformer av (vätska, tuggtablett och vanlig tablett) som alla innehöll 1000 mg glukosamin visades signifikant skillnad i tid till C_{\max} för de olika formerna. Hundarna som användes vägde ca 10 kg, var två år och alla utfodrades direkt efter glukosaminet administrerats. Glukosamin i vätskeform nådde ett C_{\max} på 3,5 µg/ml efter ca 0,5 h medan glukosamin givet som tuggtablett nådde ett C_{\max} på 2,6 µg/ml efter ca 4 h. Glukosamin givet som vanlig tablett gav ett C_{\max} på 1,8 µg/ml efter ca 5 h (Maxwell *et al.*, 2016).

Hur mycket glukosamin som når leden efter oral administrering har undersökts i en studie där tre hundar ingick. Hund ett administrerades 500 mg märkt glukosamin (^{13}C , som förekommer naturligt i kroppen) per dag i två veckor och hund två, 250 mg märkt glukosamin (^{13}C) per dag i tre veckor, den tredje hunden förblev obehandlad och fungerade som kontroll. Efter avslutad behandling avlivades alla hundar och vävnader från bland annat brosk undersöktes. Brosket skördades från tibiala platån, femorala kondylerna och revben. Hur förhållandet mellan ^{12}C och ^{13}C , ändrades i

ledbrosket jämfördes med samma förhållande i den obehandlade hunden (kontroll), i hund ett sågs en ökning med 2,3 % och i hund två, en ökning med 1,6 % (Dodge *et al.*, 2011).

Häst

Biotillgängligheten har hos häst uppmätts till ca 6 % i en studie som gjorts på hästar med orala och intravenösa doser på 20 mg/kg med glukosamin-hydroklorid. Vid den orala administreringen uppmättes en mycket låg koncentration glukosamin i synovialvätskan jämfört med i.v.-administrering; 0,3-0,7 µM (p.o) jämfört med 9-15 µM (i.v.). I serum uppmättes ca 1 µg/ml efter oral administrering och efter i.v.-administrering uppmättes 50 µg/ml (Lavery *et al.*, 2005).

Råtta

En oral biotillgänglighet på 6 % har uppmätts hos råttor. I samma studie återfanns också ett linjärt förhållande mellan C_{max} och dosen, med orala doser på 200, 400 och 600 mg/kg. 1 % av dosen återfanns i urinen och 0 % i faeces. Skillnad i absorption mellan fastade och utfodrade råttor undersöktes också, vilket visade en trend mot ökad absorption vid fasta. Resultatet var dock inte statistiskt signifikant. En tredje studie utfördes där råttor behandlades med antibiotika i två dagar innan de administrerades orala doser av glukosamin, 200 mg/kg efter att ha fastats i 12 h. Resultatet jämfördes mot en kontrollgrupp med råttor som inte behandlats med antibiotika utan endast glukosamin. Resultatet visade en trend mot ökad biotillgänglighet i gruppen som behandlats med antibiotika men resultatet var inte statistiskt signifikant. Däremot sågs en signifikant ökning av halten glukosamin i faeces jämfört med kontroll (Ibrahim *et al.*, 2012).

Vid samma försök utfördes också en *in vitro* studie för att studera glukosamins upptag över tarmen hos råttor. Segment av tarmen plockades ut och doser med 20, 40, 80 eller 160 mg/kg tillfördes i en buffertlösning till mucosan. Provtogs därefter från mucosan och serosan fem gånger under 60 min. Ett signifikant linjärt förhållande mellan den mängd som tillfördes mucosan och den mängd som återfanns i serosan kunde visas. Ca 10 % återfanns i serosan (Ibrahim *et al.*, 2012).

Effekter av behandling med glukosamin

Hund

En studie publicerad 2007 av McCarthy *et al* visade, jämfört med status innan behandling, en signifikant förbättring av hundar med OA efter p.o. administrering av kombinationen glukosamin-hydroklorid och chondrotinsulfat. Studien var dubbelblindad, randomiserad och jämförde behandling med glukosamin-kombinationen mot positiv kontroll (karprofen, en NSAID) och status innan behandling. Doser av glukosamin som användes varierade från 30 mg/kg till 120 mg/kg till 35 hundar av olika raser och kön som alla hade kliniska tecken på kronisk hälta, stelhet och ledsmärter samt radiologiskt konstaterad OA i höfter eller armbågar. Hundarna undersöktes med avseende på hälta, rörlighet i lederna, smärta, viktstående och allmän kondition innan behandlingen inleddes och sedan dag 14, 42, 70 och 98. Sista behandlingsdag var dag 70. En förbättring sågs dag 70 vad gäller smärta, viktstående och allmän kondition hos de hundar som

givits Glu/CS jämfört med resultat från de undersökningar som gjorts innan behandlingen startats. Studien visade dock ingen förändring vad gäller hälta och rörlighet i lederna. Hundarna som behandlades med karprofen visade en förbättring av de flesta parametrarna och vid de flesta undersökningstillfällena, dock var hälta endast bättre dag 70 och smärta endast dag 42. Viktbärande visade en förbättring vid alla undersökningstillfällena, även dag 98, 28 dagar efter avslutad behandling med karprofen (McCarthy *et al.*, 2007).

Råtta

I flertalet experimentella studier som gjorts på råttor har glukosamin visats ge positiva resultat mot artrit som inducerats kemiskt eller kirurgiskt (Hua *et al.*, 2005; Natio *et al.*, 2010; Aghazadeh-Habashi *et al.*, 2014; Gong *et al.*, 2014).

När glukosamin gavs p.o. (300 mg/kg) en gång per dag i 22 dagar samtidigt som artrit inducerats kemiskt i baktassar hos råttor visades utvecklingen av inflammation stanna av i lederna från dag 10-22, samt hämma en ökning i svullnad över leden från dag 18-22. Båda resultaten var jämfört med placebo. Utvecklandet av artrit i lederna utvärderades genom att mäta svullnad och rodnad i de specifika lederna vid sex tillfällen under den tid försöket pågick. En högre dos (1000 mg/kg) minskade också utvecklingen av inflammation men inte i lika hög grad och var ej signifikant (Hua *et al.*, 2005).

En lägre effektiv dos visas i en studie av Aghazadeh-Habashi *et al* (2014). Kemiskt inducerad artrit användes även här och råttor behandlades, samtidigt som artriten inducerades, med olika stora doser glukosamin p.o. Den lägsta effektiva dosen noterades på 40 mg/kg och dag, där de första tecken på artrit sågs sex dagar senare jämfört med placebo. Doserna 60, 80 och 160 mg/kg visades också förlänga tiden tills de första tecken på artrit sågs och effekten ökade med ökad dos.

Histopatologiska undersökningar har visat lägre andel leukocyter i den led där artrit inducerats och råttorna behandlats med glukosamin (300 mg/kg), ca 200 celler (glukosamin-behandlad) jämfört med 1400 celler i kontroldjuren. Generellt sågs en ökning av cellantalet, pannusformation med broskerosioner och grov leukocytinfiltration i de artritinducerade lederna i både gruppen som fick placebo och gruppen som administrerats glukosamin. Mildare varianter av de ovan nämnda förändringar sågs hos råttor som fått glukosamin (Hua *et al.*, 2005).

En högre dos (p.o.) som studerats på kirurgiskt inducerad artrit hos råttor visades också vara effektivt. Råttorna gavs 1000 mg glukosamin-hydroklorid per kg och dag i 56 dagar efter det kirurgiska ingreppet som inducerat artrit hos dem. De avlivades dag 56 och jämfört med placebo kunde en stor skillnad ses makroskopisk i lederna hos de djur som behandlats med glukosamin-hydroklorid. Erosiva förändringar på ledytorna kunde ses hos alla djuren där artrit inducerats men de var betydligt mildare hos gruppen som behandlats med glukosamin-hydroklorid. Man kunde också visa att behandlingen medförde en minskad degradering av typ-II kollagen samt en ökad syntes av densamma (Natio *et al.*, 2010).

DISKUSSION

Endast en studie där behandlingseffekt har utvärderats hos hund har hittats vid litteratursökningen. Där jämförs effekt av behandling med kombinationen glukosamin-hydroklorid och chondroitinsulfat mot behandling med karprofen samt status innan och en förbättring redovisas (McCarthy *et al.*, 2007). Förbättringarna som visats kan dock anses marginella jämfört med de resultat som uppvisas vid behandling med karprofen, där en förbättring ses för de flesta parametrar och vid de flesta undersökningstillfällena. Behandling med glukosamin/chondroitinsulfat ger endast signifikant förbättring dag 70, alltså endast under ett tillfälle av fyra under totalt 98 dagar d.v.s. drygt tre månader. Dessutom endast för tre olika parametrar; smärta, viktbärande och allmän kondition. Då karprofen kan leda till svåra biverkningar fram för allt vid långtidsanvändning (Wolfe *et al.*, 1999), vilket det kan vara frågan om vid OA, och en eventuell effekt av kombinationen glukosamin/chondroitinsulfat inte kan uteslutas kan kombination ändå vara aktuellt i val av behandling vid lindriga former av OA.

Behandlingen kontrollerades dock inte mot placebo vilket kan givit bias i resultaten som är svåra att överskåda. Vissa hundar kan exempelvis ha förbättrats utan att det kan härledas till någon av behandlingarna. Studien är dessutom finansierad av ett företag som säljer kosttillskott innehållande glukosamin till hund. Det kan därför exempelvis finnas en medveten eller omedveten förväntan hos forskarna att redovisa positiva behandlingseffekter. Slutligen är det ett kombinationspreparat som har undersökts, glukosamin i kombination med chondroitinsulfat, och det framkom inte hur eller om det påverkade resultaten på något sätt vilket gör att endast kombinationen i sig kan sägas ha en förbättrande effekt.

Den orala biotillgängligheten hos hund för glukosamin är låg, ca 12 % enligt Adebawale *et al* (2002), i samma studie redovisades också ett C_{\max} som skiljer sig något från det C_{\max} som Maxwell *et al* (2016) redovisar 14 år senare i ett försök med samma preparat. Dock används olika doser, Adebawale *et al* använder sig av en högre dos än Maxwell *et al*, men redovisar ett lägre C_{\max} än vad som kan väntas, kopplat till skillnaden i dos. Maxwell *et al* diskuterar möjligheten att denna skillnad beror på att Adebawale *et al* har fastat hundarna innan och efter administreringen och Maxwell *et al* istället har utfodrat hundarna vid givan. Detta stöds också av studien på råttor av Ibrahim *et al* (2012) där en trend sågs mot ökad absorption vid fasta, men ingen evidens finns ännu som bekräftar hypotesen. Det är därför angeläget att undersöka om glukosamin tillsammans med fodergeriva påverkar C_{\max} eftersom ett högt C_{\max} bör vara önskvärt för att nå hög koncentration i lederna (Laverty *et al.*, 2005).

Ett linjärt förhållande påvisades mellan den mängd som tillförs i tarmlumen och den mängd som återfinns i serosan i tarmen från råttor, men endast ca 10 % återfinns i serosan. Det stämmer överens med den låga biotillgängligheten (6 %) hos råttor och att 0 % hittas i faeces ger stöd för att de resterande 90 procenten försvinner i tarmen och/eller någonstans i mucosan. Författarna diskuterar möjligheten att enterocyterna förbrukar glukosaminet. Vid antibiotikabehandling innan administrering av glukosamin visades dessutom en trend mot ökad biotillgänglighet och en

signifikant ökning av glukosamin i faeces (Ibrahim *et al.*, 2012). Stöd finns därför för att mikroorganismer också förbrukar glukosaminet, vilket delvis skulle kunna förklara den låga biotillgängligheten hos hund, häst och råtta.

Glukosamin som intas oralt har visats öka mängden glukosamin i leder hos hund och vid de doser som använts ses också en ökning med ökad dos (Dodge *et al.*, 2011). Detta är ett stöd för att glukosamin via oralt intag kan ta sig till leden. Studiepopulationen var dock mycket låg, endast tre hundar ingick i studien varav en fungerade som kontroll vilket gör att resultaten blir tveksamma att dra säkra slutsatser ifrån.

I.v.-administrering ger 20-30 gånger mer glukosamin i synovialvätska jämfört med p.o. administrering hos häst. Dock användes samma dos och med en biotillgänglighet på 6 % (Lavery *et al.*, 2005) förklarar detta skillnaderna i glukosaminkoncentration i synovialvätskan. Mängden glukosamin i serum visades nämligen vara 50 gånger större vid i.v.-administrering jämfört med p.o. administrering i samma studie (Lavery *et al.*, 2005). Detta är dock ett stöd för att höga mängder glukosamin i plasma ger högre mängder glukosamin i synovialvätskan och att i.v.-administrering av glukosamin, i det fall där högre koncentration i synovialvätskan leder till goda behandlingseffekter, skulle kunna vara att föredra framför p.o. administrering. Det är dock inte praktiskt tillämplbart då det innebär att en veterinär måste utföra administreringen och inget som en djurägare kan göra själv.

Litteraturunderlaget vad gäller experimentella studier på råtta där glukosaminets effekt har utvärderats var stort, vilket har lett till att det har fått tagit relativt stor plats i litteraturgenomgången. Alla redovisade studier visar på effekt av glukosamin. Det finns dock motsättningar i resultaten, Aghazadeh-Habashi *et al* (2014) har studerat relativt låga doser, 40-160 mg/kg och resultaten visar effekt från 40 mg/kg samt bättre effekt med ökad dos. Hua *et al* (2005) redovisar däremot ett resultat som tyder på minskad effekt med ökad dos (300 och 1000 mg/kg). Resultaten som tyder på minskad effekt vid ökad dos var dock inte statistiskt signifikant utan tyder på att maximal effekt har uppnåtts och bör därför kunna förbises. Studien av Natio *et al* (2010) redovisar samtidigt mindre histopatologiska förändringar vid den högre dosen (1000 mg/kg). Dessa studier visar att glukosamin kan vara effektivt för att minska utvecklandet av inducerad artrit på råtta. Resultaten från dessa studier kan vara ett stöd för att ytterligare studera glukosamins möjliga effekt på hund i vidare forskning. Framförallt bör en möjlig skyddande effekt på hund undersökas, då en sådan effekt har visats hos råttor (Hua *et al.*, 2005; Aghazadeh-Habashi *et al.*, 2010). Skulle en sådan effekt också kunna visas på hund, borde detta kunna motivera en profylaktisk behandling med glukosamin till hundar med predisponerande faktorer för OA.

Sammanfattningsvis har glukosamin en låg oral biotillgänglighet och en viss förbättring med ett kombinationspreparat har redovisats hos hundar med OA men evidens för behandlingseffekt med enbart glukosamin saknas. Glukosamin har slutligen visats effektivt i experimentella studier på

råttor vilket ger stöd för att ytterligare forskning potentiellt skulle kunna visa effekt även hos hundar och är ett intressant område för framtida forskning.

REFERENSLISTA

- Adebowale, A., Du, J.P., Liang, Z.M., Leslie, J.L. & Eddington, N.D. (2002). The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and low molecular weight chondroitin sulfate after single and multiple doses to beagle dogs. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* 23(6), 217-225.
- Aghazadeh-Habashi, A., Kohan, M.H.G., Asghar, W. & Jamali, F. (2014). Glucosamine Dose/Concentration-Effect Correlation in the Rat with Adjuvant Arthritis. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 103(2), 760-767.
- Block, J.A., Oegema, T.R., Sandy, J.D. & Plaas, A. (2010). The effects of oral glucosamine on joint health: is a change in research approach needed? *Osteoarthritis and Cartilage* 18(1), 5-11.
- Bruyere, O., Altman, R.D. & Reginster, J.-Y. (2016). Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in arthritis and rheumatism* 45(4 Suppl), S12-7.
- Dodge, G.R., Regatte, R.R., Noyszewski, E.A., Hall, J.O., Sharma, A.V., Callaway, D.A. & Reddy, R. (2011). The Fate of Oral Glucosamine Traced by C-13 Labeling in the Dog. *Cartilage* 2(3), 279-285.
- Gong, D., Chu, W., Jiang, L., Geng, C., Li, J., Ishikawa, N., Kajima, K. & Zhong, L. (2014). Effect of Fucoxanthin Alone and in Combination with D-glucosamine Hydrochloride on Carrageenan/kaolin-induced Experimental Arthritis in Rats. *Phytotherapy Research* 28(7), 1054-1063.
- Hathcock, J.N. & Shao, A. (2007). Risk assessment for glucosamine and chondroitin sulfate. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 47(1), 78-83.
- Henrotin, Y. & Lambert, C. (2013). Chondroitin and Glucosamine in the Management of Osteoarthritis: An Update. *Current Rheumatology Reports* 15(10).
- Henrotin, Y., Sanchez, C. & Balligand, M. (2005). Pharmaceutical and nutraceutical management of canine osteoarthritis: Present and future perspectives. *Veterinary Journal* 170(1), 113-123.
- Hua, J., Suguro, S., Hirano, S., Sakamoto, K. & Nagaoka, I. (2005). Preventive actions of a high dose of glucosamine on adjuvant arthritis in rats. *Inflammation Research* 54(3), 127-132.
- Ibrahim, A., Gilzad-Kohan, M.H., Aghazadeh-Habashi, A. & Jamali, F. (2012). Absorption and Bioavailability of Glucosamine in the Rat. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 101(7), 2574-2583.
- Johnston, S.A. (1997). Osteoarthritis - Joint anatomy, physiology, and pathobiology. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice* 27(4), 699-+.
- Lavery, S., Sandy, J.D., Celeste, C., Vachon, P., Marier, J.F. & Plaas, A.H.K. (2005). Synovial fluid levels and serum pharmacokinetics in a large animal model following treatment with oral glucosamine at clinically relevant doses. *Arthritis and Rheumatism* 52(1), 181-191.
- Loeser, R.F., Goldring, S.R., Scanzello, C.R. & Goldring, M.B. (2012). Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis and Rheumatism* 64(6), 1697-1707.
- Man, G.S. & Mologhianu, G. (2014). Osteoarthritis pathogenesis - a complex process that involves the entire joint. *Journal of medicine and life* 7(1), 37-41.
- Matheson, A.J. & Perry, C.M. (2003). Glucosamine - A review of its use in the management of osteoarthritis. *Drugs & Aging* 20(14), 1041-1060.
- Maxwell, L.K., Regier, P. & Achanta, S. (2016). Comparison of Glucosamine Absorption After Administration of Oral Liquid, Chewable, and Tablet Formulations to Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 52(2), 90-4.
- McCarthy, G., O'Donovan, J., Jones, B., McAllister, H., Seed, M. & Mooney, C. (2007). Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for

- the treatment of dogs with osteoarthritis. *Veterinary Journal* 174(1), 54-61.
- McLaughlin, R.M. & Roush, J.K. (2002). Medical therapy for patients with osteoarthritis. *Veterinary Medicine* 97(2), 135-+.
- Naito, K., Watari, T., Furuhashi, A., Yomogida, S., Sakamoto, K., Kurosawa, H., Kaneko, K. & Nagaoka, I. (2010). Evaluation of the effect of glucosamine on an experimental rat osteoarthritis model. *Life Sciences* 86(13-14), 538-543.
- Rychel, J.K. (2010). Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis. *Topics in Companion Animal Medicine* 25(1), 20-25.
- Sanderson, R.O., Beata, C., Flipo, R.M., Genevois, J.P., Macias, C., Tacke, S., Vezzoni, A. & Innes, J.F. (2009). Systematic review of the management of canine osteoarthritis. *Veterinary Record* 164(14), 418-424.
- Thakral, R., Debnath, U.K. & Dent, C. (2007). Role of glucosamine in osteoarthritis. *Current Orthopaedics* 21(5), 386-389.
- Wolfe, M.M., Lichtenstein, D.R. & Singh, G. (1999). Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New England Journal of Medicine* 340(24), 1888-1899.
- Hill's Pet Nutrition (2016) *Prescription Diet™ j/d™ Canine Original*.
<http://www.hillspet.se/sv-se/products/pd-canine-prescription-diet-jd-dry.html> [2016-03-11]
- Aptus pet *Aptus® Glyco Flex III – Kompletteringsfoder*.
<https://aptuspet.com/produkter/g=/pg=Kompletteringsfoder/pgid=1/id=15067789> [2016-03-11]